

ドラッグライクテンプレートの開発研究
–スフィンゴシンキナーゼ阻害活性を有する Jaspine B 誘導体の構造活性相関研究–
Development of Drug-Like-Templates
–Structure-activity Relationship Study of Jaspine B-derived Sphingosine Kinase Inhibitors–

京都大学大学院薬学研究科 薬品有機製造学分野 大野 浩章

研究成果概要

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、スフィンゴシンキナーゼ阻害活性を有する天然物誘導体 4-*epi*-Jaspine B の構造活性相関研究を実施した。

スフィンゴシンキナーゼ (SphK) は、スフィンゴシンからスフィンゴシン-1-リン酸へのリン酸化を触媒する酵素で、2 つのアイソフォーム (SphK1, SphK2) が存在する。SphK1 は、細胞の生存や増殖に関与し、腫瘍組織中での過剰発現が認められている。また、SphK2 をノックダウンすることで神経膠芽細胞腫の増殖が抑制されることが報告されており、SphK は抗癌剤開発における有望な分子標的として期待されている。一方で、SphK2 の過剰発現はアポトーシスを抑制するという報告もなされており、SphK の機能には未解明な部分が多い。そのため、それぞれのアイソフォームに選択的な阻害剤を創出することは SphK の機能を解明する上で重要である。

Jaspine B は、2002 年に沖縄産海綿 *Jaspis sp.* から単離されたスフィンゴシン類縁体であり、様々な腫瘍細胞株に対して増殖抑制活性を示す。これまでに我々は、Jaspine B 及びその全ての立体異性体が SphK1 及び SphK2 阻害活性を示し、中でも 4-*epi*-Jaspine B が最も強力な活性を示すことを明らかにしている。さらに、4-*epi*-Jaspine B の 2 位アルキル鎖長に関する構造活性相関研究を実施し、天然型と同じ炭素数 14 の誘導体が最も高い SphK 阻害活性を示すことを報告した。

今年度の本研究においては、アルキル基中にヘテロ原子・分岐炭化水素鎖・ベンゼン環等を導入した誘導体、およびヒドロキシ基またはアミノ基を修飾した誘導体を設計し、合成した。得られた誘導体について SphK 阻害活性の評価を行った結果、4-*epi*-Jaspine B と同等以上の SphK1 阻害活性を示す誘導体、SphK2 に対してより高い選択性を示す誘導体、および SphK2 に対してより高い選択性を示す誘導体を見出した。SphK1-スフィンゴシン複合体の X 線結晶構造を用いてドッキングシミュレーションを実施した結果、長鎖アルキル鎖が収まる疎水性ポケットの奥には空間的な広がりが存在することが示唆された。このため、さらに構造を最適化できる余地があるものと考えられる。

発表論文 (謝辞あり) : なし (投稿準備中)